

# Modulation of renal ADMA handling in hypertension

Citation for published version (APA):

Ronden, R. A. (2013). *Modulation of renal ADMA handling in hypertension*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPress. <https://doi.org/10.26481/dis.20130912rr>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2013

**DOI:**

[10.26481/dis.20130912rr](https://doi.org/10.26481/dis.20130912rr)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



# S

## **Samenvatting**

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

## SAMENVATTING

Ondanks het gegeven dat de mortaliteit aan hart- en vaatziekten (cardiovasculaire ziekten) sterk gedaald is in de afgelopen decennia, vormen cardiovasculaire ziekten nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak in Europa en de op één na belangrijkste doodsoorzaak in Nederland.<sup>1,2</sup> Veel belangrijke risicofactoren zoals hoge bloeddruk (hypertensie), roken, verhoogd cholesterol- en bloedsuikergehalte (diabetes mellitus), weinig bewegen en overgewicht zijn reeds geïdentificeerd. Succesvolle behandeling van deze factoren heeft duidelijk bijgedragen aan de waargenomen daling in mortaliteit. Toch kunnen deze traditionele risicofactoren het totale cardiovasculaire risico van de individuele patiënt niet geheel verklaren. Daarom is het belangrijk dat we andere, “nieuwe” risicofactoren onderzoeken, die mogelijk bijdragen aan een verbetering van het inschatten van het totale cardiovasculaire risico. Eén van deze factoren zou asymmetrisch dimethylarginine (ADMA) kunnen zijn, een aminozuur dat o.a. betrokken is bij het ontstaan van slagaderverkalking (atherosclerose), de belangrijkste oorzaak van cardiovasculaire ziekten.

ADMA remt de productie van stikstofoxide (NO), de belangrijkste vaatverwijder in ons lichaam. NO speelt een belangrijke rol bij het regelen van de regionale bloedstroom in organen (o.a. de nieren), de vaatspanning van bloedvaten (bloeddruk) en diverse processen die de vorming van atherosclerose tegengaan.<sup>3</sup> Daarom is het voorstelbaar dat een verhoogde concentratie van ADMA in het bloed, een verminderde productie van NO veroorzaakt, waardoor het risico op cardiovasculaire ziekten wordt verhoogd. Voordat we evenwel kunnen concluderen dat ADMA echt belangrijk is voor het inschatten van het cardiovasculaire risico en voordat we kunnen nagaan of het verlagen van ADMA in het bloed het risico op cardiovasculaire ziekten vermindert, moeten we meer te weten komen over de mechanismen die de concentratie van ADMA in het bloed reguleren en hoe we deze kunnen beïnvloeden.

In dit proefschrift gingen we uit van de veronderstelling dat de nieren een belangrijke rol spelen bij de regulatie van ADMA concentraties in het bloed en in die zin dat al bij milde nierfunctiestoornissen de concentraties van ADMA in het bloed stijgen. In **HOOFDSTUK 1** bespreken we de huidige kennis met betrekking tot ADMA en cardiovasculaire ziekten. Daarnaast geven we een overzicht van alle mechanismen die ADMA concentraties in het bloed reguleren en beïnvloeden, met daarbij extra aandacht voor de rol van de nieren als regulator.

### ***ADMA en atherosclerose van de nier***

Atherosclerose van de nierarterie (nierarteriestenose) is een belangrijke oorzaak van hypertensie en schade aan de nieren.<sup>4,5</sup> In **HOOFDSTUK 2** beschrijven we de resultaten van een meta-analyse van prospectieve studies. Deze studies onderzochten of klinische kenmerken van patiënten zouden kunnen dienen als voorspellers van de bloeddruk- of nierfunctieverbetering na het plaatsen van een buisje (stent) in de nierslagader (nierarterie) bij patiënten met een nierarteriestenose.<sup>6</sup> De gecombineerde resultaten van deze studies lieten zien dat er geen klinische kenmerken zijn, die een verbetering in nierfunctie kunnen voorspellen. Daarnaast bleek dat een hoge polsdruk (bovendruk-onderdruk van de bloeddruk) voor het plaatsen van een stent een kleinere afname in bovendruk (systolische bloeddruk) na de interventie voorspelde. De beste klinische voorspeller voor een grotere afname in onderdruk (diastolische bloeddruk) na interventie bleek een hoge diastolische bloeddruk voor het plaatsen van een stent te zijn. Hieruit blijkt dat bepaalde patiëntengroepen zouden kunnen profiteren van het plaatsen van een stent in de nierarterie en daarom is het belangrijk dat we in de toekomst deze populaties verder definiëren. Daarbij zou de ADMA concentratie in het bloed kunnen bijdragen om zo de patiënten te selecteren, die mogelijk baat hebben bij het plaatsen van een stent.

In **HOOFDSTUK 3** gaan we dieper in op de relatie tussen ADMA en nierarteriestenose. De literatuur beschrijft dat concentraties van ADMA in het bloed hoger zijn bij patiënten met atherosclerose in de bloedvaten van de benen en het hart.<sup>7-13</sup> Uit **HOOFDSTUK 3** blijkt dat de ADMA concentraties in het bloed ook verhoogd zijn bij hypertensiepatiënten met een eenzijdige (unilaterale) of dubbelzijdige (bilaterale) nierarteriestenose in vergelijking tot hypertensie patiënten zonder een nierarteriestenose. Daarnaast onderzochten wij in dit hoofdstuk of een verminderde ADMA-klaring door de nieren de verhoogde ADMA concentraties in het bloed van deze populatie kon verklaren. De nieren zijn in staat om op 2 manieren ADMA uit het bloed te verwijderen. Enerzijds kan ADMA in zijn geheel door de nieren in de urine worden uitgescheiden en anderzijds kunnen de nieren ADMA afbreken met behulp van het enzym *N<sup>G</sup>,N<sup>G</sup>*-dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) dat in hoge concentraties in de nier voorkomt (metabole afbraakprocessen). Het resultaat van deze processen samen (uitscheiding+metabole afbraak) wordt de nier (renale) klaring van ADMA genoemd. Wij veronderstelden dat door de nierschade, die de aanwezigheid van een nierarteriestenose in de nier veroorzaakt, de renale ADMA-klaring verminderd is bij patiënten met een nierarteriestenose. Hierdoor stijgen de ADMA concentraties in het bloed.

De resultaten in **HOOFDSTUK 3** tonen verder een opmerkelijk verschil tussen de renale ADMA klaring bij patiënten met unilaterale en bilaterale nierarteriestenose. Bij

patiënten met een unilaterale nierarteriestenose zagen we een duidelijk verschil in renale ADMA-klaring tussen de vernauwde (stenotische) en de contralaterale niet-stenotische nier. De ADMA-klaring door de stenotische nier was duidelijk lager ten opzichte van de ADMA-klaring door de contralaterale niet-stenotische nier. De totale renale ADMA-klaring van beide nieren samen was echter niet verschillend van de klaring bij hypertensieve controle patiënten. Dit suggereert een compenserend kland effect van de contralaterale niet-stenotische nier. Bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose is dit compensatiemechanisme van de contralaterale nier uiteraard onmogelijk. Dit kan de verklaring zijn voor het feit dat de ADMA-klaring van beide nieren samen wel verminderd is bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose in vergelijking met de controlegroep van hypertensieve patiënten zonder een nierarteriestenose. Daarom concluderen wij dat een verminderde renale ADMA-klaring kan bijdragen aan de verhoogde ADMA concentraties in het bloed bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose.

#### ***De nier als regulator van ADMA concentraties in het bloed***

ADMA concentraties in het bloed zijn bijzonder hoog bij patiënten met chronische nierziekten waarbij de nierklaring sterk is afgenomen.<sup>14</sup> Daarnaast is het algemeen geaccepteerd dat de nieren een belangrijke rol spelen bij de regulatie van ADMA concentraties in het bloed.<sup>14-18</sup> Daarom veronderstelden wij dat een verminderde renale ADMA-klaring mogelijk de verhoogde ADMA concentraties bij hypertensieve patiënten met een verminderde nierfunctie zou kunnen verklaren. Echter, de bevindingen in **HOOFDSTUK 4 en 5** laten ten eerste zien dat de renale ADMA-klaring onafhankelijk is van de nierfunctie en dat de renale klaring voornamelijk wordt bepaald door metabole afbraakprocessen van ADMA in plaats van door de klaring van ADMA in de urine. Ten tweede bleek dat een verminderde renale ADMA-klaring niet de verhoogde ADMA concentraties in het bloed bij onze populatie van hypertensieve patiënten met een milde tot matig verminderde nierfunctie verklaarde. Dus concludeerden wij dat de nieren van minder belang lijken voor de regulering van ADMA concentraties in het bloed dan we aanvankelijk dachten. Met andere woorden, er zijn (compensatoire) mechanismen buiten de nieren die concentraties van ADMA in het bloed kunnen reguleren in het geval van nierfunctiestoornissen.

#### ***Het moduleren van de renale ADMA klaring en ADMA concentraties in het bloed***

In **HOOFDSTUK 6 en 7** hebben we onderzocht of het moduleren van het renine-angiotensine systeem (RAS) de renale ADMA-klaring en ADMA concentraties in het bloed kan beïnvloeden. Het RAS is een hormonaal systeem dat o.a. verantwoordelijk is voor de bloeddrukregulatie en de water- en zouthuishouding door de nieren. Diverse

studies hebben aangetoond dat geneesmiddelen die het RAS remmen, ADMA concentraties in het bloed kunnen verlagen. De mechanismen waarop deze RAS-remmers ADMA concentraties verlagen zijn echter nog niet duidelijk.

In **HOOFDSTUK 6** zijn we nagegaan of de angiotensine II type 1 receptorblokker eprosartan (RAS-remmer) ADMA concentraties in het bloed verlaagt door het verhogen van renale ADMA-klaring. We gebruikten de menselijke nier als pathofysiologisch model en onderzochten de effecten van directe intrarenale eprosartan infusie op ADMA concentraties in het bloed en de renale ADMA-klaring. Zoals verwacht, verlaagde intrarenale infusie van eprosartan de concentratie van ADMA in het bloed. Aan de andere kant namen we een onverwacht effect op de renale ADMA-klaring waar. De renale ADMA-klaring veranderde van een netto renale klaring van ADMA in een netto productie van ADMA door de nier. Hoewel we deze omslag niet geheel kunnen verklaren, bevestigen de bevindingen nogmaals dat de regulatie van ADMA concentraties in het bloed niet primair bepaald wordt door de nieren. Verder concluderen we dat een verhoogde renale ADMA-klaring niet het mechanisme is dat leidt tot verlaging van ADMA concentraties in het bloed bij patiënten die behandeld worden met de RAS-remmer eprosartan.

De dagelijkse zoutinname staat bekend om zijn uitgesproken effect op het RAS. In **HOOFDSTUK 7** hebben we geprobeerd de ADMA concentraties in het bloed en de renale ADMA-klaring te beïnvloeden door te variëren in de hoeveelheid zout in de voeding. Zoals verwacht bleek er enerzijds een verband te bestaan tussen een hogere zoutinname en een hogere bloeddruk, daarnaast bestond er een relatie tussen een hogere zoutinname en een lagere concentratie van renine in het bloed (hormoon dat betrokken is bij de bloeddrukregulatie). Desalniettemin vonden we geen verband tussen de hoeveelheid zoutinname en ADMA concentraties in het bloed of de hoeveelheid zoutinname en de renale ADMA-klaring. Daarom lijkt het onwaarschijnlijk dat veranderingen in de ADMA klaring door de nieren verantwoordelijk zijn voor de verhoogde ADMA concentraties in het bloed bij een hoge zoutinname in de voeding.

### ***Algemene discussie***

**HOOFDSTUK 8** is een algemene beschouwing van de bevindingen in dit proefschrift, daarnaast plaatsen we deze in perspectief. We speculeren over mogelijk toekomstig onderzoek, dat volgens ons vooral gericht moet zijn op het ontwikkelen van medicamenten die de concentraties van ADMA in het bloed verlagen door de metabole afbraakprocessen (het enzym DDAH) te stimuleren. Het beïnvloeden van de renale ADMA klaring lijkt ongeschikt om ADMA concentraties in het bloed te verlagen.

#### KERNBOODSCHAPPEN VAN DIT PROEFSCHRIFT

- De nier is van ondergeschikt belang voor de regulatie van ADMA concentraties in het bloed en een verminderde nierfunctie biedt geen verklaring voor de verhoogde ADMA concentraties in het bloed bij hypertensieve patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornissen.
- Een verminderde renale ADMA-klaring kan bijdragen aan verhoogde concentraties van ADMA in het bloed bij patiënten met een bilaterale nierarteriostenose.
- Het potentiële ADMA verlagende effect via RAS remming is waarschijnlijk niet gerelateerd aan de renale ADMA-klaring.
- Toekomstig onderzoek moet zich richten op ADMA-regulerende mechanismen buiten de nieren als target om ADMA concentraties in het bloed te verlagen. Het meest veelbelovende target van ADMA verlagende therapie lijkt het enzym DDAH te zijn.



### REFERENCES

1. Dutch Heart Foundation. Hart- en vaatziekten in Nederland 2009. Cijfers over leefstijl- en risicofactoren, ziekte en sterfte. Dutch Heart Foundation; 2009.
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology; 2012.
3. Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide*. 2001;5:88-97.
4. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation*. 2005;112:1362-1374.
5. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001;344:431-442.
6. Ronden RA, Houben AJ, Kessels AG, Stehouwer CD, de Leeuw PW, Kroon AA. Predictors of clinical outcome after stent placement in atherosclerotic renal artery stenosis: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2010;28:2370-2377.
7. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, Schmidt-Lucke C, Kusus M, Maas R, Schwedhelm E, Strodter D, Simon BC, Mugge A, Daniel WG, Tillmanns H, Maisch B, Streichert T, Boger RH. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J*. 2006;152:493 e491-498.
8. Krempel TK, Maas R, Sydow K, Meinertz T, Boger RH, Kahler J. Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2005;26:1846-1851.
9. Lu TM, Ding YA, Charng MJ, Lin SJ. Asymmetrical dimethylarginine: a novel risk factor for coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2003;26:458-464.
10. Sahinarslan A, Cengel A, Biberoglu G, Hasanoglu A, Turkoglu S, Timurkaynak T. Plasma asymmetric dimethylarginine level and extent of lesion at coronary angiography. *Coron Artery Dis*. 2006;17:605-609.
11. Wang J, Sim AS, Wang XL, Salonikas C, Moriatis M, Naidoo D, Wilcken DE. Relations between markers of renal function, coronary risk factors and the occurrence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008;197:853-859.
12. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frolich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation*. 1997;95:2068-2074.
13. Wilson AM, Shin DS, Weatherby C, Harada RK, Ng MK, Nair N, Kielstein J, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine correlates with measures of disease severity, major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2010;15:267-274.
14. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339:572-575.
15. Al Banchaabouchi M, Marescau B, Possemiers I, D'Hooge R, Levillain O, De Deyn PP. NG, NG-dimethylarginine and NG, NG-dimethylarginine in renal insufficiency. *Pflugers Arch*. 2000;439:524-531.
16. Nijveldt RJ, Van Leeuwen PA, Van Guldener C, Stehouwer CD, Rauwerda JA, Teerlink T. Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1999-2002.
17. Marescau B, Nagels G, Possemiers I, De Broe ME, Becaus I, Billioux JM, Lornoy W, De Deyn PP. Guanidino compounds in serum and urine of nondialyzed patients with chronic renal insufficiency. *Metabolism*. 1997;46:1024-1031.
18. MacAllister RJ, Rambašek MH, Vallance P, Williams D, Hoffmann KH, Ritz E. Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:2449-2452.